

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2000-212085

(43)Date of publication of application : 02.08.2000

(51)Int.Cl.

A61K 31/454
A61K 47/26
A61K 47/30
A61P 1/04

(21)Application number : 2000-018494

(71)Applicant : NANKO KAGAKU SEIYAKU
KOFUN YUGENKOSHI

(22)Date of filing : 27.01.2000

(72)Inventor : KYO SOMIN
SHA HAIBUN
O GYOKUHAI

(30)Priority

Priority number : 99 88101259 Priority date : 27.01.1999 Priority country : TW

(54) HIGHLY STABLE ORAL MEDICINAL PREPARATION CONTAINING OMEPRAZOLE
OR OTHER ANALOG, AND PRODUCTION THEREOF

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a highly stable oral medicinal preparation formed out of a fine granular nucleus part, a medicinal layer consisting of omeprazole and a polyvinyl alcohol, an intermediate covering layer and an coating membrane layer.

SOLUTION: This highly stable oral medicinal preparation consists of (A) 6-12 w/w % spherical fine granular shaped fine granular nucleus part, (B) a medicinal layer consisting of (i) 7.5-14.5 w/w % Omeprazole and (ii) 0.1-7 w/w % polyvinyl alcohol, (C) 32-60 w/w % intermediate coating layer and (D) 26-50 w/w % enteric coating membrane layer. The preparation is obtained preferably by spraying a solution obtained by suspending the component (i) in an aqueous solution or a mixed liquid of water with ethanol of the component (ii) over the component A formed with a sucrose, lactose starch or the other sugars, or a microcrystalline cellulose to form a medicinal layer, then coating the medicinal layer with a binder or a spherical shape-material to form one layer or multiple layers of the component C and then coating an enteric coating membrane to form pellets.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-212085

(P2000-212085A)

(43)公開日 平成12年8月2日(2000.8.2)

(51)Int.Cl.⁷
A 61 K 31/454
47/26
47/30
A 61 P 1/04

識別記号

F I
A 61 K 31/454
47/26
47/30
A 61 P 1/04

テマコト(参考)

(21)出願番号 特願2000-18494(P2000-18494)
(22)出願日 平成12年1月27日(2000.1.27)
(31)優先権主張番号 88101259
(32)優先日 平成11年1月27日(1999.1.27)
(33)優先権主張国 台湾(TW)

(71)出願人 500038455
南光化学製薬股▲ふん▼有限公司
台湾台南縣新化鎮中山路1001号
(72)発明者 許宗民
台湾台南市裕農路370号15樓
(72)発明者 謝珮文
台湾高雄市三民区吉林街99巷16号
(72)発明者 王玉杯
台湾台南市長榮路二段32巷46弄81号
(74)代理人 100065776
弁理士 志村 正和

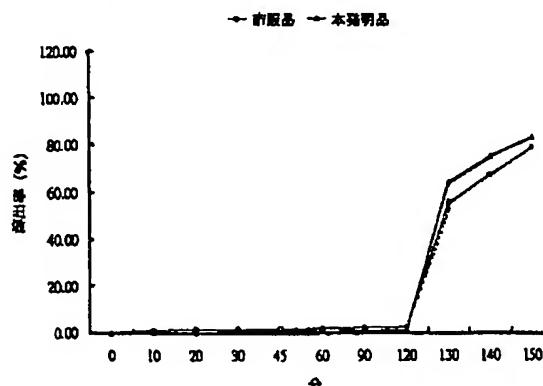
(54)【発明の名称】 オメプラゾール又はその他類似物を含有する高安定性経口医薬製剤及びその製法

(57)【要約】

【課題】 オメプラゾール又はその他類似物を含有する高安定性の経口医薬製剤及びその製法を提供する。

【解決手段】 ショ糖、乳糖、スター^チ又はその他の糖類、又はミクロクリスタリンセル等で形成される球形の細粒状核部分と、オメプラゾール又はその他類似物及びpH≤7の可溶化剤で構成される薬物層と、一層又はそれ以上の球形化材質、例えば乳糖、ショ糖、スター^チ等で形成される中間被覆層及び腸溶重合物で形成した腸溶皮膜層からなる。

本発明の製剤と市販品の溶出対比曲線グラフ



注: 120分経過すると、pH4.2緩衝液からpH6.8の緩衝液に変化する

【特許請求の範囲】

【請求項1】 6%～12% (W/W) の球形の細粒状球形の細粒状核部分と、
7.5%～14.5% (W/W) のオメプラゾール、0.1%～7% (W/W) のポリビニルアルコールからなる薬物層と、
3.2%～6.0% (W/W) の中間被覆層と、

2.6%～5.0% (W/W) の腸溶皮膜層から形成されることを特徴とする、オメプラゾールを含有する経口医薬製剤。

【請求項2】 オメプラゾールをポリビニルアルコール水溶液又は水とエタノール混合液に懸濁して得られた溶液をショ糖、乳糖、スターチ或いはその他糖類、又はミクロクリスタリンセルロースで形成される球形の細粒状球形の細粒状核部分にスプレーして薬物層を形成し、統いて上記薬物層を結合剤及び球形化材質により被覆して一層又は多層の中間被覆層とし、最後に腸溶皮膜を被覆してペレットを成形することを特徴とする、オメプラゾールを含有する経口医薬製剤の製法。

【請求項3】 前記の結合剤は、ポリエチレングリコール、ポリビニルビロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール及びヒドロキシプロピルメチルセルロース等から選ばれる少なくとも一種であることを特徴とする、請求項2に記載のオメプラゾールを含有する経口医薬製剤の製法。

【請求項4】 前記球形化材質は、乳糖、ショ糖、スターチ、マンニトール、デキストロース、マルトデキストリン、ミクロクリスタリンセルロース、カオリン及び二酸化ケイ素から選ばれる少なくとも一種であることを特徴とする、請求項2に記載のオメプラゾールを含有する経口医薬製剤の製法。

【請求項5】 前記腸溶皮膜重合物は、フタル酸酢酸セルロース、こはく酸酢酸セルロース、シェラック、ポリフタル酸酢酸ビニル、ポリフタル酸酢酸ビニル、L-又はS-メタクリル酸メチル/メタクリル酸共重合体、こはく酸酢酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及びフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースから選ばれる少なくとも一種であるを特徴とする、請求項2に記載のオメプラゾールを含有する経口医薬製剤の製法。

【請求項6】 6%～12% (W/W) の球形の細粒状核部分と、

7.5%～14.5% (W/W) のオメプラゾール、0.1%～7% (W/W) のpH≤7の可溶化剤からなる薬物層と、

3.2%～6.0% (W/W) の中間被覆層と、
2.6%～5.0% (W/W) の腸溶皮膜層から形成されることを特徴とする、オメプラゾールを含有する経口医薬製剤。

【請求項7】 オメプラゾールをpH≤7の可溶化剤の水溶液又は水とエタノール混合液に溶解或いは懸濁させて構成された溶液を乾燥させた後粉末にし、さらに前記の結合剤を利用して、上記粉末をショ糖、乳糖、スターチ或いはその他糖類、又はミクロクリスタリンセルロースで形成される球形の細粒状核部分に被覆し、薬物層を形成し、統いて上記薬物層を結合剤及び球形化材質により被覆して一層又は多層の中間被覆層とし、最後に腸溶皮膜を被覆してペレットを成形することを特徴とする、活性分子としてオメプラゾールを含有する経口医薬製剤の製法。

【請求項8】 pH≤7の可溶化剤は、ポリビニルアルコール、スルホンこはく酸ジオクチルナトリウム、モノオレイン酸グリセリル、ポリソルビタン脂肪酸オキシエチレン、ポリオキシエチレンアルキルエステル及びモノステアリン酸グリセリル等から選ばれることを特徴とする、請求項7に記載のオメプラゾールを含有する経口医薬製剤の製法。

【請求項9】 結合剤は、ポリエチレングリコール、ポリビニルビロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール及びヒドロキシプロピルメチルセルロース等から選ばれることを特徴とする、請求項7に記載のオメプラゾール又を含有する経口医薬製剤の製法。

【請求項10】 球形化材質は、乳糖、ショ糖、スターチ、マンニトール、デキストロース、マルトデキストリン、ミクロクリスタリンセルロース、カオリン及び二酸化ケイ素から選ばれることを特徴とする、請求項7に記載のオメプラゾールを含有する経口医薬製剤の製法。

【請求項11】 腸溶皮膜重合物は、フタル酸酢酸セルロース、こはく酸酢酸セルロース、シェラック、ポリフタル酸酢酸ビニル、ポリフタル酸酢酸ビニル、L-又はS-メタクリル酸メチル/メタクリル酸共重合体、こはく酸酢酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースから選ばれることを特徴とする、請求項7に記載のオメプラゾールを含有する経口医薬製剤の製法。

【請求項12】 先ず、オメプラゾールをpH≤7の可溶化剤の水溶液又は水とエタノール混合液に溶解或いは懸濁させて構成した溶液を乾燥させた後粉末にし、さらに前記の結合剤を利用して、上記粉末をショ糖、乳糖、スターチ或いはその他糖類、又はミクロクリスタリンセルロースで形成される球形の細粒状核部分に被覆し、薬物層を形成し、統いて上記薬物層を結合剤及び球形化材質により被覆して一層又は多層の中間被覆層とし、最後に腸溶皮膜を被覆してペレットを成形することを特徴とする、オメプラゾールを含有する経口医薬製剤の製法。

【請求項13】 先ず、オメプラゾールをpH≤7の可溶化剤の水溶液又は水とエタノール混合液に溶解或いは懸濁させて構成した溶液を乾燥させた後粉末にし、さらにこの粉末を圧縮して素錠とし、前記の結合剤及び球形化材質により、上記素錠を被覆して一層又は多層の中間被覆層を形成し、最後に腸溶皮膜を被覆して錠剤を成形することを特徴とする、オメプラゾールを含有する経口医

薬錠剤の製法。

【請求項14】 オメプラゾールをランソプラゾール (Lansoprazole)、パーープラゾール (Perprazole)、ラブプラゾール (Rabeprazole) 又はペントプラール (Pentoprazole) 等に置き換えることもできることを特徴とする、請求項1に記載の経口医薬製剤。

【請求項15】 オメプラゾールをランソプラゾール (Lansoprazole)、パーープラゾール (Perprazole)、ラブプラゾール (Rabeprazole) 又はペントプラール (Pentoprazole) 等に置き換えることもできることを特徴とする、請求項6に記載の経口医薬製剤。

【請求項16】 請求項2、3、4、5、7、8、9、10、11又は12で得られた薬物層をカプセルに充填して使用することを特徴とする、活性分子としてオメプラゾールを含有する経口医薬カプセル剤。

【請求項17】 請求項2、3、4、5、7、8、9、10、11又は12で得られた薬物層を他の賦形剤と混合し、圧縮して錠剤を成形することを特徴とする、活性分子としてオメプラゾールを含有する経口医薬錠剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、オメプラゾール又はその他類似物を含有する高安定性経口医薬製剤及びその製法に関する。

【0002】

【従来の技術】 オメプラゾール、すなわち5-メトキシ-2-[(4-メトキシ-3,5-ジメチル-2-ビリジニル)メチル]スルフィニル)-1H-ベンゾイミタゾールは、不溶性であるが、アルカリ性水溶液において溶解する。また、胃液分泌の強力な抑制剤として知られている。人体内において、H/Kアデノシントリホファターゼ (ATPase) は不可逆抑制作用を有するため、十二指腸潰瘍の治療に用いられている。しかし、オメプラゾールは、pH値が低い環境において急速に分解し、例えばpH4以下の時、その半減期は十分未満であり、pH6の時の半減期は約16時間、また、pH11の時、その安定性は約10ヶ月である。さらに、ジクロロメタン等の有機溶剤及び湿気は、オメプラゾールの安定性に影響を及ぼす。以上の特性から、オメプラゾールの内服用剤が、胃液と接触することを防がなくてはならない。

【0003】 オメプラゾールと胃液が接触することにより、その活性に影響を及ぼすのを回避するため、核薬物を含有する部分は腸溶皮膜で被覆される必要がある。従来の腸溶皮膜は酸性化合物からなっており、直接オメプラゾールを包覆すると、オメプラゾールは分解、破壊されてしまい、その結果製剤がひどく変色してしまう。また、オメプラゾールは酸性或いは中性の水溶液に溶けないため、アルカリ性物質と混合するか、可溶化剤又は界面活性剤を添加し、オメプラゾールの溶解を促す必要が

ある。

【0004】 台湾特許第76102439号（公告147352号）は、オメプラゾールの經口製剤に関するものであり、その特徴は、オメプラゾール及びアルカリ性反応化合物、或いはオメプラゾールのアルカリ性塩及びアルカリ性化合物を有する又は有さない核薬物含有部分と、その内にpHアルカリ性化合物を含有する又は含有しない一層又は多層の反応が鈍い化合物或いはポリマー水溶性皮膜から形成される中間被覆層と、腸溶皮膜を含む製剤である。上記特許は、胃液に相当するpH値（pH1.2）の溶媒液において、2時間経過後85%の活性物質が放出されし、腸液に相当するpH6.8の溶媒液において、75%のオメプラゾールが放出される。上記のような製法は、特殊で高価な設備を必要とし、生産コストと時間を高めてしまう。また、その製造過程において、何度も操作を切り換えてはならない。

【0005】 また、台湾特許第84104486号（公告289733号）は、オメプラゾール製剤の製法に関し、オメプラゾール及び一部の賦形剤をエタノール、水及びアンモニア水で構成される結合剤溶液中に溶解或いは懸濁し、さらに、ショ糖或いはミクロクリスタリンセルロース等で構成される核部分にスプレーし、続いて、上記の薬物層を結合剤と賦形剤を含むエタノール、水とアンモニア水から構成される溶液でスプレーして中間被覆層を形成し、最後に腸溶皮膜の処理を行う。上記の製法は操作の切り換えを減少させるが、使用する溶媒液にアンモニア水が含まれているため、空気汚染の原因となり、また、作業員の健康を害する。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】かかる問題を解決するため、本発明の目的は、オメプラゾール或いはその他類似物を含有する高安定性の経口医薬製剤及びその製法を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】 本発明は、中性からアルカリ性溶液に急速に溶解し、高安定性を有するオメプラゾール或いはその他類似物を含有する腸溶剤とその製造法に関する。本製剤は、オメプラゾールとpH≤7の可溶化剤の混合物をショ糖或いはミクロクリスタリンセルロース等から構成される球形の細粒状核部分にスプレーして薬物層を形成し、さらに一層或いは多層の球形化材質からなる皮膜で形成する中間被覆層で上記薬物層を被覆し、その最外層を腸溶皮膜層して製剤とする。

【0008】

【発明の実施の形態】 先ず、オメプラゾール或いはその他類似物とpH≤7の可溶化剤の混合物を、ショ糖或いはミクロクリスタリンセルロースから構成される球形の細粒状核部分にコーディングし、薬を含む小球を形成する。続いて一層或いは多層の球形化材で形成された皮膜で被覆して中間被覆層をつくる。最後に腸溶被膜で最外

層を被服して薬物層とする。

【0009】本発明に使用する球形の細粒状核部分は中性の可食性のもので形成され、主にショ糖、乳糖、スターチ或いはその他の糖類、又はミクロクリスタリンセルロースからなる。

【0010】本発明に使用する薬物層は、オメプラゾール或いはその他類似物及びpH≤7の可溶化剤で構成する。その溶液は、pH≤7の可溶化剤を純水、或いは水とエタノール、或いは水とその他アルコール類の混合溶媒で構成する。オメプラゾールを上記溶液に入れ、攪拌して溶解或いは懸濁させて得た溶液で、直接球形の細粒状核部分をスプレーして薬物層を形成する。この内、オメプラゾールとpH≤7の可溶化剤の比例は80:~2:1の間とし、ポリビニルアルコールの分子量は20,000~100,000の間とする。上記可溶化剤は、ポリビニルアルコール、スルホンこはく酸ジオクチルナトリウム、モノオレイン酸グリセリル、ポリソルビタン脂肪酸オキシエチレン、ポリオキシエチレンアルキルエステル及びモノステアリン酸グリセリルから選ばれる。

【0011】本発明に使用する中間被覆層は、球形化材質、例えば乳糖、ショ糖、スターチ、マンニトール、デキストロース、マルトデキストリン、ミクロクリスタリンセルロース、カオリン、二酸化ケイ素で構成する。これらの材質は、単独或いは混合して使用することができる。上記の材質を、結合剤とエタノール、或いは純水、或いは水とエタノール混合溶媒から構成される溶液に溶解又は懸濁させる。上記結合剤は、薬学が許容する範囲から選ばれた水溶性の物質、例えば、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等とする。

【0012】本発明で使用する腸溶皮膜は、フタル酸酢酸セルロース、こはく酸酢酸セルロース、シェラック、ポリフタル酸酢酸ビニル、ポリフタル酸酢酸ビニル、L

ー又はS-メタクリル酸メチル/メタクリル酸共重合体、こはく酸酢酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、或いはフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース等の一般の腸溶重合物とする。これを水中の溶液或いは適当な有機溶剤、例えば、アセトン、エタノール、イソプロピルアルコール及びジクロルメタン、或いはその混合溶液において溶解する。また、腸溶皮膜は薬学が許容する可塑剤、例えば、フタル酸ジエチル、フタル酸ジブチル、トリアセチン、クエン酸トリエチル、クエン酸トリブチル、ポリエチレングリコール又は類似の可塑剤を含む、又は含まなくてもよい。可塑剤の用量は、各種の腸溶皮膜によって調整するが、一般には腸溶皮膜重合物の重量1~20%内である。その他賦形剤、例えばタルク粉、或いはリン酸二ナトリウムといったpHアルカリ性緩衝塩類等を添加してもよい。

【0013】本発明におけるオメプラゾールとpH≤7の可溶化剤で構成する溶液は、乾燥させた後粉末にし、上記の可溶化剤を利用して粉末で球形の細粒状核部分を被覆し、さらに中間被覆層と腸溶皮膜層でスプレーして薬物層を成形する。また、本発明におけるオメプラゾールとpH≤7の可溶化剤で構成する溶液は、乾燥させた後粉末にし、これを圧縮して素錠とし、さらに中間被覆層及び腸溶皮膜層で被覆して、錠剤を成形することもできる。さらに、上記ペレットを直接カプセルに充填する或いはその他の賦形剤と混合した後、錠剤を成形してもよい。また、上記薬物層は、円型や楕円形或いはその他任意の形状等を呈する粒状物でもよい。本発明は、オメプラゾールの他、ランソプラゾール (Lansoprazole)、ペープラゾール (Perprazole)、ラブプラゾール (Rabeprazole) 又はペントプラール (Pentoprazole) 等にも適用される。

【0014】

【実施例1】

表1

処 方	
<u>球形の細粒状核部分</u>	80g
<u>薬物層</u>	
オメプラゾール	200g
ポリビニルアルコール	80g
<u>中間被覆層</u>	
乳糖	240g
4%のポリビニルアルコール水とエタノール溶液	250ml
<u>腸溶皮膜層</u>	
フタル酸プロピルメチルセルロース	90g
ポリエチエレングリコール(PEG4000)	18g
総重量	708g

上記の処方に従い、先ずポリエチエンアルコール80gを水とエタノール(6/4 v/v)の混合溶媒中で溶解し、オメプラゾール200gを上記溶液中で懸濁する。続いてこの混合液を球形の細粒状核部分80gにスプレーして薬物層を形成する。さらに、乳糖を4%のポリビニルアルコール水とエタノール溶液中で溶解し、これを、流体床を用いて上記の薬物層にスプレーし、乾燥

させて中間被覆層が形成される。最後にフタル酸プロピルメチルセルロース90gを水とエタノールの混合液に溶解して更に可塑剤のポリエチエレングリコール18gと均一に攪拌し、腸溶皮膜層液になり、そして上記の溶液を中間被覆層にスプレーしてペレットが得られる。

【0015】

【実施例2】

表2

処 方	
<u>球形の細粒状核部分</u>	80g
<u>薬物層</u>	
オメプラゾール	200g
ポリビニルアルコール	80g
<u>中間被覆層</u>	
乳糖	240g
4%のポリビニルアルコール水とエタノール溶液	250ml
<u>腸溶皮膜層</u>	
フタル酸プロピルメチルセルロース	90g
タルク粉	60g
ポリエチエレングリコール(PEG4000)	18g
総重量	768g

上記の処方に従い、先ずポリエチエンアルコール80gを水とエタノール(6/4 v/v)の混合溶媒中で溶

解し、オメプラゾール200gを上記溶液中で懸濁する。続いてこの混合液を球形の細粒状核部分80gにスプレーして薬物層を成形する。さらに、乳糖を4%のポリビニルアルコール水とエタノール溶液中で溶解し、これを、流体床を用いて上記の薬物層にスプレーし、乾燥させて中間被覆層が形成される。最後にフタル酸プロピルメチルセルロース90gを水とエタノールの混合液に

溶解して更に可塑剤のポリエチエングリコール18gとタルク粉を加えて均一に攪拌し、腸溶皮膜層液になり、そして上記の溶液を中間被覆層にスプレーしてペレットのが得られる。

【0016】

【実施例3】

表3

処	方
<u>球形の細粒状核部分</u>	<u>80g</u>
<u>薬物層</u>	
オメプラゾール	200g
ポリビニルアルコール	80g
<u>中間被覆層</u>	
乳糖	240g
8%のポリビニルピロリドン溶液	250ml
<u>腸溶皮膜層</u>	
フタル酸プロピルメチルセルロース	90g
タルク粉	60g
りん酸二ナトリウム	10g
ポリエチエングリコール (PEG4000)	18g
<u>総重量</u>	<u>778g</u>

上記の処方に従い、先ずポリエチエンアルコール80gを水とエタノール(6/4 v/v)の混合溶媒中で溶解し、オメプラゾール200gを上記溶液中で懸濁する。続いてこの混合液を球形の細粒状核部分80gにスプレーして薬物層を成形する。さらに、乳糖を4%のポリビニルアルコール水とエタノール溶液中で溶解し、これを、流体床を用いて上記の薬物層にスプレーし、乾燥させて中間被覆層が形成される。最後にフタル酸プロピルメチルセルロース90gを水とエタノールの混合液に溶解して可塑剤のポリエチエングリコール18gとりん酸二ナトリウム10gを加えて腸溶皮膜が放つ遊離酸を吸着させ、さらにタルク粉60gを加えて均一に攪拌し、腸溶皮膜層液になり、上記の溶液を中間被覆層にスプレーしてペレットが得られる。

【0017】

【実施例4】アメリカ薬局方(USP XX▲3▼)に記述される加速安定性テストの実験法に従い、前記の実施例2及び実施例3のオメプラゾールを含む薬物層製剤を40°C、75%の相対湿度において、外観と含量の経時変化を観察した。このような条件下での6ヶ月の貯蔵は、常温での3年間の貯蔵に相当する。この事はもし医薬品が上記条件で約1週間元のままであるならば、実地の使用にとって充分な高安定性が確保されうることを意味する。その結果は表1にまとめて示す。表1からわかるように、本発明の製剤及び製法を用いれば、安定性の高い薬物層を得ることができる。

【0018】

表1 安定性テストの実験結果及び観察結果

項目	放置時間	外観	含量
実施例2	0日	白色	40.02mg
	90日	白色	39.89mg
	180日	褐色がかった白色	39.74mg
実施例3	0日	白色	39.50mg
	90日	白色	38.69mg
	180日	褐色がかった白色	38.15mg

【0019】

【実施例5】実施例1のオメプラゾールを含むペレットからのオメプラゾール溶出率を測定し、同時にこれを市販品と比較し、その結果は図1にまとめてある。図1からわかるように、本発明の製剤と市販品の溶出率には、相当な一致性がみられる。

【0020】

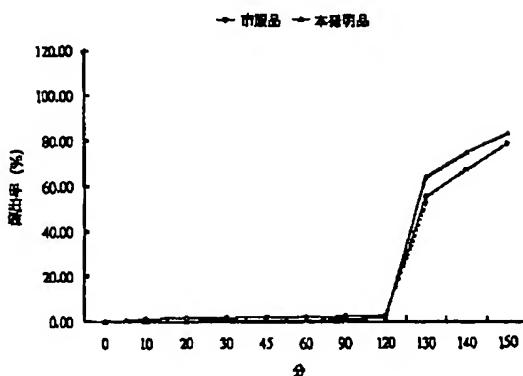
【発明の効果】本発明のオメプラゾール或いはその他類似物を含有する経口医薬製剤及びその製法により、オメプラゾール或いはその他類似物の製剤の長期保存安定性が確保される。

【図面の簡単な説明】

【図1】本発明の製剤と市販品の溶出対比曲線グラフである。

【図1】

本発明の製剤と市販品の溶出対比曲線グラフ



注：120分経過すると、溶媒液がpH1.2緩衝液からpH6.8の緩衝液に変化する